



Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>

УДК 615.454.2:615.076.9

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10975>**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРІЇВ ВАГІНАЛЬНИХ «МЕЛАНІЗОЛ» ПРИ ТРИВАЛОМУ ЗАСТОСУВАННІ У ЩУРІВ****О. В. Должикова, Л. М. Малоштан***Національний фармацевтичний університет, Харків**dolzhikova.elena20@gmail.com***ІНФОРМАЦІЯ**Надійшла до редакції / Received:  
04.02.2020Після доопрацювання / Revised:  
13.02.2020Прийнято до друку / Accepted:  
14.02.2020**Ключові слова:**супозиторії вагінальні;  
токсичність;  
метронідазол;  
олія чайного дерева;  
щури.**АНОТАЦІЯ****Мета роботи.** Вивчення впливу вагінальних супозиторіїв «Меланізол» на організм інтактних щурів-самиць за умови тривалого повторного вагінального уведення.**Матеріали і методи.** Вивчення токсичності вагінальних супозиторіїв «Меланізол» та їхньої основи на тлі уведення статевозрілим щурам-самицям проведено протягом 30 діб. Контролювали динаміку маси тіла тварин, загальні та біохімічні показники крові, показники сечі. В кінці дослідження проводили макроскопічне дослідження і оцінку коефіцієнтів маси внутрішніх органів.**Результати й обговорення.** Проведено вивчення впливу вагінальних супозиторіїв «Меланізол» в дозі 21 мг/кг (з урахуванням суми діючих речовин) на здорових щурах-самицях за умов тривалого повторного вагінального застосування (рекомендований шлях введення). Експериментально встановлено, що супозиторії «Меланізол» в умовно-терапевтичній дозі при тривалому вагінальному уведенні здоровим щурам-самицям не проявляє негативного впливу на масу тіла, показники клінічної крові, біохімічні показники крові та показники сечі тварин порівняно з контрольною групою тварин. Проведене дослідження внутрішніх органів тварин довело, що органи були звичайного вигляду без запалення та інших змін. Дослідження масових коефіцієнтів внутрішніх органів експериментальних тварин не виявило достовірної різниці між показниками дослідних та контрольної груп тварин.**Висновки.** Отримані в результаті експерименту дані свідчать, що у дозі 21 мг/кг вагінальні супозиторії «Меланізол» не чинять токсичного впливу на організм здорових щурів-самиць, що дозволяє рекомендувати досліджувані супозиторії «Меланізол» для подальшого вивчення як лікарського засобу для лікування вагінітів.

**Вступ.** Вагініти – актуальна проблема медицини, яка не тільки впливає на якість життя жінки, а також, незважаючи на значні успіхи практичної медицини та фармакології, посідає провідне місце в структурі гінекологічних захворювань. Хронічні вульвовагініти, які виникають у 5 % жінок, мають рецидивуючий характер, їх складно діагностувати та лікувати [1].

За статистикою, у 30 – 44 % жінок виникають рецидиви протягом шести місяців. Хоча причини виникнення вагініту різноманітні, наприклад, зниження імунітету, гормональний дисбаланс, стреси, які призводять до виснаження захисних властивостей організму, у передменопаузі – частий статевий акт, використання сперміцидів, у жінок після менопаузи – недостатній рівень естрогенів, причини рецидивуючих

вагінітів у жінок схожі, здебільшого – це інфекції. Під час рецидиву, як правило, виявляють ті ж види збудників, які викликали попереднє захворювання [2].

Для лікування вагінітів використовують як ефективні короткі курси антибіотиків, так і більш тривалі курси. Антибіотикопрофілактика, звісно, зменшує рецидив інфекцій сечостатевої системи, але підвищує рівень розвитку побічних ефектів і резистентності до антибіотиків [2]. Це можуть бути побічні дії (неалергічні або алергічні реакції та інші ефекти), які обмежують тривале застосування препаратів [3].

Мета роботи – вивчення впливу вагінальних супозиторіїв «Меланізол» на організм інтактних щурів-самиць за умови тривалого повторного вагінального уведення.

**Матеріали і методи.** Супозиторії вагінальні «Меланізол», до складу яких входять метронідазол і олія чайного дерева [4], рекомендовані для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань, розроблені співробітниками НФаУ під керівництвом проф. Т. Г. Ярных.

Дані літератури свідчать, що складові супозиторіїв «Меланізол» при тривалому застосуванні можуть проявляти токсичний вплив, який залежить від дози і шляху уведення [5, 6]. Вивчення токсичності супозиторіїв вагінальних «Меланізол» за умов повторного уведення статевозрілим щурам-самицям було проведено протягом 30 діб [7] в умовно-терапевтичній дозі при вагінальному уведенні (рекомендований шлях уведення) на 18 щурах-самицях масою ( $220 \pm 20$ ) г. Тварини були поділені на 3 групи по 6 в кожній: 1 група – тварини, які одержували супозиторії вагінальні «Меланізол» в дозі 21 мг/кг (з урахуванням суми діючих речовин), 2 група – тварини, яким застосовували основу супозиторіїв (плацебо) з метою вивчення її можливого негативного впливу на організм; 3 група – контрольні тварини (інтактний контроль), яким не застосовували ні тест-зразок, ні плацебо. Частота уведення супозиторіїв – раз на добу.

Протягом усього терміну уведення супозиторіїв і плацебо проводили щоденне спостереження за тваринами. Контролювали динаміку маси тіла тварин як інтегрального показника можливого негативного впливу, з першого дня уведення досліджуваних супозиторіїв 1 раз на 2 тижні в ранкові години. В кінці експерименту у тварин проводили забір крові для дослідження загального аналізу та біохімічних показників крові [8], а також сечі. Аналіз біохімічних показників крові проведено з використанням наборів реактивів «Реагент», Україна для визначення лужної фосфатази (ЛФ), креатиніну, глюкози та «Філісит-Діагностика», Україна для визначення аланінамінотрансферази (АлАТ), загального білка, сечовини, холестерину. Загальний аналіз крові досліджували за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора ABX PENTA 60 C+, HORIBA ABX, Франція. Аналіз сечі щурів проведено за допомогою тест-смужок

ФАН® NONAPHAN® SG, «Erba Lachema s.r.o.», Чехія. Натрій та Калій у сечі визначали за допомогою полум'яного аналізатора ПАЖ-3, ПО «Термінал», Україна.

Після завершення експерименту тварин виводили з досліду відповідно до етичних принципів експериментів на тваринах. Всі тварини підлягали макроскопічному огляду. Розраховували відносну масу органів на 100 г маси тіла. Догляд за тваринами (включно евтаназію) в ході експерименту здійснювали згідно із наявними документами, які регламентують організацію роботи з використанням експериментальних тварин. У роботі дотримано принципи «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [9], прийнятих І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), яка узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми «Excel» з використанням критерію Newman-Keuls.

**Результати й обговорення.** Протягом 30 діб спостережень всі тварини залишалися живі, були активні, мали охайний вигляд, блискуче хутро, шкіру без слідів пошкодження, нормально споживали корм і воду. Супозиторії вагінальні «Меланізол» в дозі 21 мг/кг за умови вагінального введення не викликали загибелі тварин протягом усього періоду спостереження. Зміни маси тіла тварин дослідних та контрольної груп розраховували порівняно з масою на 1-у добу введення. Результати зважування у групі тварин, яким застосовували супозиторіїв «Меланізол», показали приріст маси тіла протягом усього дослідження (табл. 1), який вірогідно не відрізнявся від контрольної групи. Таким чином, під час тривалого застосування супозиторіїв «Меланізол» у дозі 21 мг/кг щурам-самицям не чинили негативного впливу на масу тіла тварин.

Клініко-лабораторні дослідження гематологічних показників (табл. 2) щурів-самиць, яким вводили супозиторії «Меланізол» у дозі 21 мг/кг та плацебо протягом 30 діб, довели відсутність вірогідних змін кількості еритроцитів, гемоглобіну, відсотка гематокриту. Значення кількості лейкоцитів та лейкоцитарна формула не відрізнялася від показників 1-го дня уведення та контрольних тварин. На рівні контролю та віхідних показників залишалася кількість тромбоцитів.

Отже, супозиторії «Меланізол» не чинять токсичного впливу на кровотворення у щурів-самиць при вагінальному введенні у дозі 21 мг/кг.

На тлі уведення супозиторіїв «Меланізол» і плацебо (табл. 3) біохімічні показники сироватки крові (креатинін, активність АлАТ, ЛФ, вміст загального білка, сечовини, глюкози, холестерину), які характеризують стан печінки, нирок та підшлункової залози, вірогідно

**Таблиця 1**

Зміна маси тіла щурів-самиць за умов повторних уведень супозиторіїв «Меланізол» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група	Маса тіла, г 1 день уведення	Маса тіла, г 14 день уведення	Приріст, г	Маса тіла, г 30 день уведення	Приріст, г
1 група	211,67±17,51	225,83±18,00	14,17±3,76	234,17±18,82	22,50±6,12
2 група	195,00±8,94	208,33±8,76	13,33±2,58	220,83±8,61	25,83±3,76
3 група	192,50±11,73	205,83±13,19	13,33±2,58	217,50±14,05	25,00±4,72

Примітка: 1 група – тварини, яким застосовували супозиторії «Меланізол» у дозі 21 мг/кг; 2 група – тварини, яким застосовували плацебо; 3 група – інтактний контроль.

**Таблиця 2**

Гематологічні показники крові щурів-самиць за умов повторних уведень супозиторіїв «Меланізол» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група, доза	Гематологічні показники								
	лейко- цити, 10 <sup>9</sup> /л	лімфоци- ти, %	моноци- ти, %	нейтро- філи, %	еозино- філи, %	еритро- цити, 10 <sup>12</sup> /л	гемогло- бін, г/л	гемато- крит, %	тромбоци- ти, 10 <sup>9</sup> /мл
1 день уведення	8,07±1,75	73,17± 7,08	4,33±1,51	20,67± 4,37	2,17± 1,33	6,61±0,31	122,00± 13,76	0,33±0,06	581,33± 60,10
1 група	8,97±1,52	72,67± 5,20	3,83±1,47	21,83± 2,92	1,33± 1,51	6,88±0,55	136,00± 14,89	0,37±0,04	629,00± 65,18
2 група	9,42±2,78	71,67± 3,56	4,50±0,84	22,67± 2,73	1,17± 1,47	7,1±0,51	137,00± 12,21	0,37±0,04	683,67± 77,50
3 група	9,72±1,47	71,83± 2,56	4,17±1,72	23,67± 2,50	1,17± 2,04	7,39±0,68	144,33± 10,78	0,39±0,03	668,67± 75,21

**Таблиця 3**

Біохімічні показники крові щурів-самиць за умов повторних уведень супозиторіїв «Меланізол» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білок, г/л	АлАт, ммоль/ год*л	ЛФ, нмоль/с*л	Холестерин, ммоль/л
1 група	8,89±1,42	106,79±16,87	6,05±0,87	70,89±3,34	1,63±0,22	1277,17±187,36	3,61±0,48
2 група	9,02±1,56	131,14±19,38	5,83±0,96	72,09±1,65	1,49±0,19	1664,17±179,12	3,70±0,14
3 група	9,58±0,75	130,58±12,24	5,04±0,66	74,83±5,11	1,19±0,24	1542,83±256,45	4,24±0,11

Примітка до таблиць 2 та 3: 1 група – тварини, яким застосовували супозиторії «Меланізол» у дозі 21 мг/кг; 2 група – тварини, яким застосовували плацебо; 3 група – інтактний контроль.

не відрізнялися від таких у групі тварин інтактного контролю. Відхилення, які спостерігали у деяких групах тварин, не виходили за межі фізіологічної норми для щурів [10, 11].

Сеча тварин після тривалого застосування супозиторіїв «Меланізол» та плацебо була прозора та забарвлена у світло-жовтий або жовтий колір. Показники сечі щурів наприкінці експерименту наведено в таблиці 4. Об'єм сечі в експериментальних групах тварин був на рівні групи контрольних тварин і залишався в межах фізіологічної норми для щурів. Питома вага також знаходилася в межах фізіологічної норми для цього виду тварин. Реакція сечі, яка значною мірою залежить від характеру харчування та питтєвого режиму, у досліджуваних груп тварин була кисла або слабокисла.

У сечі всіх груп тварин були відсутні білок, глюкоза, білірубін, кетони. Уробіліноген та нітроти в невеликій кількості спостерігали як у досліджуваних групах тварин, так і в контрольній.

Отже, дослідження сечі при повторних уведеннях супозиторіїв «Меланізол» (невелика кількість уробіліногену та нітроти, які були присутні в усіх групах) не спричиняють токсичного впливу на функціонування внутрішніх органів щурів. За результатами показників аналізу сечі (колір, об'єм, питома вага, рН, вміст білка, рівень глюкози; відсутність кетонів, наявність еритроцитів) не виявлено порушень функціонального стану нирок підслідних тварин.

Після завершення експерименту (повторного 30-добового вагінального введення супозиторіїв

**Таблиця 4**

Біохімічні показники сечі щурів-самиць за умов повторних уведень супозиторіїв «Меланізол» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Експериментальні групи		
	1 група	2 група	3 група
Об'єм, мл	4,35 $\pm$ 0,26	4,03 $\pm$ 0,29	4,07 $\pm$ 0,39
Питома вага	1,007 $\pm$ 0,004	1,004 $\pm$ 0,004	1,009 $\pm$ 0,005
pH	6,50 $\pm$ 0,55	6,33 $\pm$ 0,52	6,50 $\pm$ 0,55
Уробіліноген, мг/дл	норма	норма	норма
Нітриди	+	+	+
Натрій, ммоль/л	9,92 $\pm$ 1,73	9,95 $\pm$ 2,32	8,88 $\pm$ 1,66
Калій, ммоль/л	10,57 $\pm$ 1,21	10,67 $\pm$ 3,30	11,48 $\pm$ 2,33

Примітка: 1 група – тварини, яким застосовували супозиторії «Меланізол» у дозі 21 мг/кг; 2 група – тварини, яким застосовували плацебо; 3 група – інтактний контроль; «+» – наявність показника.

«Меланізол» та плацебо) всі тварини підлягали макроскопічному дослідженню органів і тканин, а також дослідженню масових коефіцієнтів внутрішніх органів. Внутрішні органи тварин були звичайного вигляду без запалення та інших змін. Проведене дослідження масових коефіцієнтів внутрішніх органів (табл. 5) експериментальних тварин не виявило достовірної різниці між показниками дослідних та контрольної груп тварин.

За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що супозиторії вагінальні «Меланізол» в дозі 21 мг/кг протягом тривалого застосування 30 діб вагінально не викликають порушень роботи внутрішніх органів щурів-самиць та змін показників крові і сечі.

Дані літератури свідчать, що вагінальні лікарські засоби широко використовують у комплексній терапії вагінітів. Номенклатура їх представлена як моно-, так і комбінованими засобами, та різноманітними лікарськими формами: таблетки, супозиторії, мазі тощо [12]. Більшість цих засобів має синтетичне походження та, незважаючи на високу терапевтичну ефективність, чинить негативну побічну дію [12].

Розроблений засіб «Меланізол» у вигляді супозиторіїв сприяє вивільненню активних діючих речовин та забезпечує ефективну терапевтичну дію [4]. До складу вагінальних супозиторіїв «Меланізол» входять антимікробний компонент метронідазол, який рекомендований до застосування при лікуванні вагінітів [1], і олія чайного дерева, яка володіє протизапальними, антимікробними властивостями, що дозволяє розширити спектр дії досліджуваного засобу [6] і рекомендувати супозиторії для лікування інфекційно-запальних захворювань жіночої статеві сфери (зокрема вагінітів). Враховуючи можливі побічні реакції за умов застосування високих доз метронідазолу новий засіб у формі супозиторіїв, завдяки поєднанню в одній лікарській формі метронідазолу і олії чайного дерева, дозволяє знизити удвічі вміст метронідазолу при збереженні високої терапевтичної ефективності та одночасному зниженні побічної дії засобу [4]. Саме відсутність побічної дії вагінальних супозиторіїв «Меланізол» у дозі 21 мг/кг була доведена у нашому досліді за умови 30-денного вагінального застосування у щурів-самиць, що дозволяє рекомендувати супозиторії «Меланізол» для подальшого дослідження як засобу для лікування вагінітів.

**Таблиця 5**

Масові коефіцієнти внутрішніх органів (г/100 маси тіла) щурів-самиць за умов повторних уведень супозиторіїв «Меланізол» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група, доза	Масові коефіцієнти внутрішніх органів							
	печінка	серце	обидві нирки	надниркові залози	селезінка	яєчники	тимус	легені
1 група	2,98 $\pm$ 0,29	0,32 $\pm$ 0,04	0,56 $\pm$ 0,10	0,036 $\pm$ 0,002	0,36 $\pm$ 0,04	0,069 $\pm$ 0,014	0,15 $\pm$ 0,03	0,68 $\pm$ 0,13
2 група	2,56 $\pm$ 0,12	0,32 $\pm$ 0,03	0,59 $\pm$ 0,04	0,032 $\pm$ 0,005	0,37 $\pm$ 0,04	0,071 $\pm$ 0,009	0,17 $\pm$ 0,03	0,66 $\pm$ 0,16
3 група	2,57 $\pm$ 0,08	0,31 $\pm$ 0,02	0,59 $\pm$ 0,03	0,033 $\pm$ 0,004	0,33 $\pm$ 0,05	0,065 $\pm$ 0,008	0,15 $\pm$ 0,01	0,65 $\pm$ 0,13

Примітка: 1 група – тварини, яким застосовували супозиторії «Меланізол» у дозі 21 мг/кг; 2 група – тварини, яким застосовували плацебо; 3 група – інтактний контроль.

**Висновки.** 1. Експериментально доведено, що за умов повторного тривалого введення вагінально супозиторії «Меланізол» у дозі 21 мг/кг не викликали відхилень приросту маси тіла та внутрішніх органів здорових щурів-самиць, не впливали на кровотворення та біохімічні показники крові та не змінювали складу сечі.

2. Проведені дослідження вагінальних супозиторіїв «Меланізол» у дозі 21 мг/кг довели їхню не-

шкідливість для щурів-самиць за умов тривалого 30-денного введення вагінально і дозволяють рекомендувати супозиторії «Меланізол» для подальшого вивчення як засобу для лікування вагінітів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## **STUDY OF THE INFLUENCE OF VAGINAL SUPPOSITORIES "MELANIZOL" WITH PROLONGED ADMINISTRATION IN RATS**

**O. V. Dolzhikova, L. M. Maloshtan**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

*dolzhikova.elena20@gmail.com*

**The aim of the work.** Study of the effect of vaginal suppositories "Melanizol" on the body of intact female rats with prolonged repeated vaginal administration.

**Materials and Methods.** The study of the toxicity of the vaginal suppositories "Melanizol" and their basis on the background of the introduction of sexually mature female rats was carried out for 30 days. The dynamics of animal body weight, clinical and biochemical blood parameters, and urine parameters were monitored. At the end of the experiment, a macroscopic study and evaluation of the mass coefficients of the internal organs were performed.

**Results and Discussion.** A study of the effect of vaginal suppositories "Melanizol" in a dose of 21 mg/kg (taking into account the amount of active substances) on healthy female rats in conditions of prolonged repeated vaginal administration (recommended administration). It was experimentally established that suppositories "Melanizol" in a conditionally therapeutic dose with prolonged vaginal administration to healthy female rats do not cause adversely affect on body weight, clinical blood counts, blood biochemical parameters, and urine indices of animals compared with the control group of animals. A study of the internal organs of animals proved that the organs were of the usual form without inflammation and changes. Mass coefficients of the internal organs of experimental animals did not have a significant difference between the indices of the studied and control groups of animals.

**Conclusions.** The data obtained as a result of the experiment indicate that in the studied dose, the vaginal suppositories "Melanizol" in a dose of 21 mg/kg do not cause a toxic effect on the body of healthy female rats and allow us to recommend of suppositories "Melanizol" for further study as a medicine for the treatment of vaginitis.

**Key words:** vaginal suppositories; toxicity; metronidazole; tea tree oil; rats.

## **ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ВАГИНАЛЬНЫХ «МЕЛАНИЗОЛ» ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ У КРЫС**

**Е. В. Должикова, Л. Н. Малоштан**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

*dolzhikova.elena20@gmail.com*

**Цель работы.** Исследование влияния вагинальных суппозиторий «Меланизол» на организм intactных крыс-самок при длительном повторном вагинальном введении.

**Материалы и методы.** Изучение токсичности вагинальных суппозиторий «Меланизол» и их основы на фоне введения половозрелым крысам-самкам было проведено в течение 30 дней. Контролировали динамику массы тела животных, клинические и биохимические показатели крови, показатели мочи. В конце опыта проводили макроскопическое исследование и оценку коэффициентов массы внутренних органов.

**Результаты и обсуждение.** Проведено изучение влияния вагинальных суппозиторий «Меланизол» в дозе 21 мг/кг (с учетом суммы действующих веществ) на здоровых крысах-самках в условиях длительного повторного вагинального применения (рекомендуемый путь введения). Экспериментально установлено, что суппозитории «Меланизол» в условно-терапевтической дозе при длительном вагинальном введении здоровым крысам-самкам не оказывают негативного влияния на массу тела, показатели клинической крови, биохимические показатели крови и показатели мочи животных по сравнению с контрольной группой животных. Проведенное исследование



внутренних органов животных доказало, что органы были обычного вида без воспалений и изменений. Массовые коэффициенты внутренних органов экспериментальных животных не имели достоверной разницы между показателями исследуемых и контрольной групп животных.

**Выводы.** Полученные в результате эксперимента данные свидетельствуют, что изучаемые вагинальные суппозитории «Меланизол» в дозе 21 мг/кг не оказывают токсического воздействия на организм здоровых крыс-самок и позволяют рекомендовать исследуемые суппозитории «Меланизол» для дальнейшего изучения в качестве лекарственного средства для лечения вагинитов.

**Ключевые слова:** суппозитории вагинальные; токсичность; метронидазол; масло чайного дерева; крысы.

#### Список бібліографічних посилань

1. Nyirjesy P. Management of persistent vaginitis. *Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 124(6). P. 1135–1146. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000551>.
2. Arnold J. J., Hehn L. E., Klein D. A. Common questions about recurrent urinary tract infections in women. *Am. Fam. Physician.* 2016. Vol. 93(7). P. 560–569.
3. Сарымзакова Р. К., Абдурашитова Ю. А., Джаманбаев Ж. А. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов. *Вестник московского университета. Серия 2. Химия.* 2006. Т. 47, № 3. С. 242–244.
4. Протизапальний засіб у формі песаріїв з метронідазолом і олією чайного дерева: пат. 96646 Україна : МПК (2011.01), А61К 9/02, А61К 31/4164, А61К 36/61, А61Р 15/00. № а 2010 01 134; заявл. 04.02.2010 ; опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22.
5. Committee for veterinary medicinal products. Metronidazole. Summary report. EMEA/MRL/173/96-FINAL July 1997, 1997. 5 p. URL: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015087.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015087.pdf).
6. Opinion on Tea tree oil. The SCCP adopted this opinion at its 18th plenary of 16 December 2008, 2008. 42 p. URL: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_160.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_160.pdf).
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіценна», 2001. 528 с.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва : МЕДпрессинформ, 2009. 889 с.
9. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
10. Трахтенберг И. М. Проблема нормы в токсикологии. Москва : Медицина, 1991. 208 с.
11. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. / Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Киев : Вища школа, 1983. 383 с.
12. Компендіум. Лікарські препарати. 2020. URL: <https://compendium.com.ua/>.

#### References

1. Nyirjesy P. Management of persistent vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6): 1135-46. doi : 10.1097/AOG.0000000000000551.
2. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. Common questions about recurrent urinary tract infections in women. *Am Fam Physician.* 2016;93(7): 560-9.
3. Sarymzakova RK, Abdurashitova YuA, Dzhamanbaev ZhA. [Ways to reduce toxicity and increase drug selectivity]. *Vestnik Moskov univ. Series 2. Chemistry.* 2006;47(3): 242-4. Russian.
4. Yarnykh TH, Levachkova YuV, Maloshtan LM, Stepanova KO. inventors; National University of Pharmacy, assignee. Anti-inflammatory agent in the form of pessaries with metronidazole and tea tree oil. UA 96646 (Patent) 2011 Nov 25. Ukrainian.
5. Committee for veterinary medicinal products. Metronidazole. Summary report. EMEA/MRL/173/96-FINAL July 1997. 1997. Available from: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015087.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015087.pdf).
6. Opinion on Tea tree oil. The SCCP adopted this opinion at its 18th plenary of 16 December 2008. 2008. Available from: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_160.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_160.pdf).
7. [Preclinical drug research: guidelines as amended by O. V. Stefanov. Kyiv: VD "Avitsenna"; 2001.
8. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics [*Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*]. Moscow: MEDpressinform; 2009. Russian.
9. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg; 1986.
10. Trakhtenberg IM. The problem of norms in toxicology [*Проблема нормы в токсикологии*]. Moscow: Meditsina; 1991. Russian.
11. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakhariya EA, Zapadnyuk BV. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment. [Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте]. 3-е изд., перераб. и доп. Kyiv: Vyshcha shkola; 1983. Russian.
12. Compendium. Medicines [Компендіум. Лікарські препарати]. 2020. Available from: <https://compendium.com.ua/>. Ukrainian.

**Відомості про авторів**

**Должикова О. В.** – канд. фармацевт. н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com, ORCID 0000-0002-1660-4613

**Малоштан Л. М.** – д. біол. н., професор, завідувач кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: lnm004@gmail.com, ORCID 0000-0003-1904-9579

**Information about the authors**

**Dolzhikova O. V.** – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Clinical Laboratory Diagnostics Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com, ORCID 0000-0002-1660-4613

**Maloshtan L. M.** – DS (Pharmacy), Professor, Head of the Physiology and Human Anatomy Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: lnm004@gmail.com, ORCID 0000-0003-1904-9579